

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE**

Patent Number: JP9188613  
Publication date: 1997-07-22  
Inventor(s): TSUNAKAWA MITSUO; KIKUKAWA YOSHIAKI; MORI NAKO; YANO SHINGO  
Applicant(s):: TSUMURA & CO  
Requested Patent: ☐ JP9188613  
Application Number: JP19960000329 19960105  
Priority Number(s):  
IPC Classification: A61K7/48 ; A61K7/00 ; A61K35/78  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a skin preparation for external use having excellent effects preventing and improving of skin chapping.

**SOLUTION:** This skin preparation for external use contains an extract of a leaf of a plant belonging to genus *Pilocarpus* in family Rutaceae, e.g. *Pilocarpus jaborandi*, preferably an extract removed pilocarpine (a diaphoretic or a miotic) for safety. An extract extracted from 1 pt.wt. of the dried leaf with 5-100wt. times of water, etc., is mixed in an amount of 0.00001-50wt.% reduced to dried weight to a total amount of the skin preparation for external use.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-188613

(43) 公開日 平成9年(1997)7月22日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48			A 6 1 K 7/48	
7/00			7/00	K
				W
35/78	ADA		35/78	ADAK

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全5頁)

(21) 出願番号	特願平8-329	(71) 出願人	000003665 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号
(22) 出願日	平成8年(1996)1月5日	(72) 発明者	網川 光男 静岡県藤枝市築地392番地 株式会社ツムラ内
		(72) 発明者	菊川 義明 静岡県藤枝市築地392番地 株式会社ツムラ内
		(72) 発明者	森 直子 静岡県藤枝市築地392番地 株式会社ツムラ内
		(74) 代理人	弁理士 平木 祐輔 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【解決手段】 ミカン科ピロカルプス(Pilocarpus)属植物の葉の抽出物を含有することを特徴とする皮膚外用剤、及びミカン科ピロカルプス(Pilocarpus)属植物の葉の抽出物よりピロカルピンを取り除いた抽出物を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【効果】 肌荒れ防止、肌荒れ改善効果に優れた皮膚外用剤である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ミカン科ピロカルプス(*Pilocarpus*)属植物の葉の抽出物を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 ミカン科ピロカルプス(*Pilocarpus*)属植物の葉の抽出物よりピロカルピンを取り除いた抽出物を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚の肌荒れ改善効果に優れた皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚外用剤には種々の薬効成分が含有され、肌荒れ防止、肌荒れ改善などの効果を期待させるものである。しかし、従来の皮膚外用剤はその効果が充分得られるものではなく、最近皮膚外用剤に対して更なる効果が要求されている。

【0003】一方、ミカン科ピロカルプス(*Pilocarpus*)属植物、例えばピロカルプス・ヤボランジ(*Pilocarpus jaborandi*)は、中南米、特にブラジルに多く野生する常緑灌木で、この葉は主としてピロカルピン(発汗薬、縮瞳薬)の製造原料として利用されている。特開平2-83310号公報には、ピロカルプス・ヤボランジ葉から熱水、含水アルコール等で抽出して得られた抽出物を含むヘアートニックがフケの発生防止、脱毛防止及び発毛促進に有効であることが記載されているが、いままでにミカン科ピロカルプス(*Pilocarpus*)属植物の抽出物が皮膚外用剤に応用されたことはない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、皮膚の肌荒れ改善効果に優れた皮膚外用剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、ミカン科ピロカルプス(*Pilocarpus*)属植物の葉の抽出物を皮膚外用剤に配合することにより、肌荒れ防止、肌荒れ改善効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

【0006】(1)ミカン科ピロカルプス(*Pilocarpus*)属植物の葉の抽出物を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

(2)ミカン科ピロカルプス(*Pilocarpus*)属植物の葉の抽出物よりピロカルピンを取り除いた抽出物を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【0007】本発明に用いるピロカルプス(*Pilocarpus*)属植物としては、特に制限はなく、例えばピロカルプス・ヤボランジ(*Pilocarpus jaborandi*)、ピロカルプス・マイクロフィルス(*Pilocarpus microphyllus*)、*Pilocarpus pennatifolius*(*Pilocarpus selleanus*)、*Pilocarpus*

*racemosus*、好ましくはピロカルプス・ヤボランジ(*Pilocarpus jaborandi*)、ピロカルプス・マイクロフィルス(*Pilocarpus microphyllus*)が挙げられる。植物の葉は、乾燥葉又は生葉を用いればよい。

【0008】本発明に用いる抽出物は、水、エタノール、アセトン、エチルエーテル、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセリン、酢酸エチル、酢酸ブチル等の溶剤の1種以上を用いて抽出したものが好ましい。抽出操作は特に限定されないが、例えば乾燥葉1重量部に対し、溶媒5~100重量倍が好ましい。その際の抽出時の温度及び時間は、10~100℃の温度で1時間~10日間とするのが好ましい。

【0009】得られた抽出液はそのまま使用してもよいし、必要に応じ、濃縮、乾燥、精製等の加工を施してもよい。ピロカルプス属植物の葉の抽出物にはピロカルピンが含まれているので、安全性に欠けるため、更に、ピロカルピンを取り除く処理をしたものを用いることが好ましい。

【0010】抽出物からピロカルピンを取り除く手段としては、イオン交換樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーを利用することが好ましい。イオン交換樹脂としては、ダイアイオン(三菱化学社製)、Mc1ゲル(三菱化学社製)等が利用され、溶離液としては、例えば水、エタノール、アセトン、1,3-ブチレングリコール等が利用できる。

【0011】本発明の皮膚外用剤における前記抽出物の配合量は、乾燥重量換算で、皮膚外用剤全量に対し、通常0.00001~50重量%、好ましくは0.0001~10重量%である。配合量が0.00001重量%未満では肌荒れ改善効果が得られず、50重量%を超えると肌荒れ改善効果の上昇が期待できず不経済である。なお、有効成分である前記抽出物としては、抽出液、抽出液をピロカルピン除去処理したもの、これらを固形分16%程度まで濃縮したもの、又は乾固物等が用いられる。

【0012】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の実施形態の好ましい一例を示す。ピロカルプス・ヤボランジ(*Pilocarpus jaborandi*)、ピロカルプス・マイクロフィルス(*Pilocarpus microphyllus*)等の乾燥葉を、該乾燥葉1重量部に対し、5~100重量倍の水等の抽出溶媒を用いて抽出する。その際の抽出時の温度及び時間は、10~100℃の温度で1時間~10日間とする。

【0013】得られた抽出液を、必要に応じ、濃縮、乾燥、精製等の加工を施した後、イオン交換樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーによりピロカルピンを取り除く。イオン交換樹脂としては、ダイアイオン(三菱化学社製)、Mc1ゲル(三菱化学社製)等が用い、溶離液としては、例えば水、エタノール、アセトン、1,3-ブチレングリコール等を用いる。

【0014】以上のようにして得られた有効成分を、乾燥重量換算で、皮膚外用剤全量に対し、0.0001～10重量%配合し、本発明の皮膚外用剤とする。本発明の皮膚外用剤には、前記成分の他に、必要に応じて、油性成分、界面活性剤、ビタミン類、蛋白分解酵素、生薬、その他の成分を添加することができる。

【0015】油性成分としては、例えば、

1) 油脂類

大豆油、ヌカ油、アボガド油、アーモンド油、オリーブ油、カカオ脂、ゴマ油、パーシック油、ヒマシ油、ヤシ油、ミンク油、牛脂、豚脂等の天然油脂、これらの天然油脂を水素添加して得られる硬化油及びミリスチン酸グリセリド、2-エチルヘキサン酸グリセリド等の合成グリセリド、ジグリセリド等

2) ロウ類

ホホバ油、カルナウバロウ、鯨ロウ、ミツロウ、ラノリン等

3) 炭化水素類

流動パラフィン、ワセリン、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、セレシン、スクワラン、プリスタン等

4) 高級脂肪酸類

ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラノリン酸、イソステアリン酸等

【0016】5) 高級アルコール類

ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、コレステロール、2-ヘキシルデカノール、ホホバアルコール等

6) エステル類

オクタン酸セチル、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、オレイン酸デシル、イソステアリン酸コレステロール等

7) 精油類

8) シリコーン油類

が挙げられる。

【0017】界面活性剤としては、

1) 非イオン界面活性剤

グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル等

2) 陰イオン界面活性剤

$\alpha$ -オレフィンスルホン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナ

トリウム、セチル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ラウリル二ナトリウム等

【0018】3) 両性界面活性剤

カルボキシベタイン型、アミノカルボン酸、スルホベタイン型等

4) 陽イオン界面活性剤

が挙げられるが、安全性の面から非イオン界面活性剤が好ましい。

【0019】ビタミン類としては、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンF、ビタミンK、ビタミンP、ビタミンU、カルニチン、フェルラ酸、 $\gamma$ -オリザノール、リボ酸、オロチン酸及びその誘導体等が挙げられる。蛋白分解酵素としては、パンクレアチン、ペプシン、トリプシン、キモトリプシン、カテプシン、パパイン、プロメライン、フィシン及び細菌酵母、カビ由来のプロテアーゼ等が挙げられる。

【0020】生薬としては、配合上、剤形を考慮したときに影響のない配合比及び形態が好ましい。生薬の例としては、ソウジュツ、ビャクジュツ、カノコソウ、ケイガイ、コウボク、センキュウ、トウヒ、トウキ、ショウキョウ、オウゴン、サンシシ、ガイヨウ、アロエ、ニンジン、ケイヒ、シャクヤク、ハッカ葉、ブクリョウ、ドクカツ、ショウブ、マツバサ、ビャクシ、ジュウヤク、リュウノウ、サフラン、オウバク、ウイキョウ、チンピ、カンピ、カミツレ、メリッサ、ダイコン、ヤナギ、クスノキ、ニワトコ、ソクズ、ナギナタコウジュ、ヤツデ、セキショウ、ヨモギ、オトギリソウ、ユズ、ダイダイ、モモ、サイカチ、ビワ、スイカズラ、ヨロイグサ、ボダイジュ、トチノキ、ノコギリソウ、ホップ、ローズマリー、カバノキ、キッソウコン、マロニエ、アルニカ等が挙げられる。これらはその切裁末や抽出エキス、エキス末のいずれであってもよい。

【0021】その他の成分としては、卵黄末、イリ糖、雲母末、脱脂粉乳、海藻エキス、香料、色素、殺菌剤等を挙げることができる。また、本発明の皮膚外用剤の剤形は任意であり、例えば化粧水等の可溶化系、乳液、クリーム等の乳化系、あるいは軟膏、分散液、ゲル状などの剤形をとることができる。

【0022】

【実施例】次に実施例、比較例及び調製例を挙げて本発明を説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0023】(調製例1) ヒロカルプス属植物の葉の抽出物の調製

ヒロカルプス・ヤボランジ(*Pilocarpus jaborandi*)の乾燥葉3kgと精製水60Lを加熱してゆるやかに4時間還流させた後、濾過して約50kgの抽出液(A)を得た。そのときの固形分は1kgであった。ダイアイオン

SK-1B（三菱化学社製）10kgを充填した径5.5cmのクロマトカラムに該樹脂と同量の5%塩酸を通導後、精製水を通導することにより溶出液をほぼ中性にした後、抽出液（A）を通導し、溶離液として水20kgを用いて抽出液（B）68kgを得た。

【0024】このようにして得られた抽出液（A）及び抽出液（B）の配合手段としては、抽出液をそのままあるいは必要により減圧濃縮を行い、固形分濃度を16%程度まで濃縮したものや、乾固物を配合すればよい。

【0025】（実施例1～3及び比較例1～2）ファンデーション（ピロカルピン未除去）

表1に示すファンデーション処方を、肌荒れしやすいパネラー各30名に適用し、以下に示す判定基準に従って、肌荒れ改善効果を判定した。結果を表1に示す。表1において、各成分の配合割合は重量%を意味する。

【0026】

著効：◎（治癒率が75%以上）

有効：○（治癒率が50%以上75%未満）

やや有効：△（治癒率が25%以上50%未満）

効果なし：×（治癒率が25%未満）

【0027】

【表1】

	実 施 例			比 較 例	
	1	2	3	1	2
抽出液（A）	0.001	2.0		0.0001	
抽出液（A）乾固物			10.0		
セリサイト	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
タルク	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
ナイロンパウダー	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
二酸化チタン	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
酸化鉄	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
流動パラフィン	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
ワセリン	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
防腐剤	微量	微量	微量	微量	微量
酸化防止剤	微量	微量	微量	微量	微量
香料	微量	微量	微量	微量	微量
肌荒れ改善	○	◎	◎	△	×

【0028】（実施例4～6及び比較例3～5）ファンデーション（ピロカルピン除去）

表2に示すファンデーション処方を、肌荒れしやすいパネラー各30名に適用し、以下に示す判定基準に従って、肌荒れ改善効果を判定した。結果を表2に示す。表2において、各成分の配合割合は重量%を意味する。

【0029】

著効：◎（治癒率が75%以上）

有効：○（治癒率が50%以上75%未満）

やや有効：△（治癒率が25%以上50%未満）

効果なし：×（治癒率が25%未満）

【0030】

【表2】

	実 施 例			比 較 例		
	4	5	6	3	4	5
抽出液 (B) 濃縮物 (固形分16%)	0.0001	2.0		0.00001		
抽出液 (B) 乾固物			45.0		55.0	
グリセリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
プロピレン グリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
エタノール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
ポリオキシエチレン ソルビタンモノラウ リン酸エステル (20EO)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
香 料	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
殺菌剤	適 量	適 量	適 量	適量	適 量	適 量
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
肌荒れ改善	○	○	○	△	○ ※	×

【0031】※：比較例4は肌荒れは改善されるものの、治癒率としては実施例6と大差はなかった。また、一部のパネラーの衣服に抽出物の色と思われる着色が見

られ、比較例4の処方好ましくないと判断された。

【0032】

(実施例7) 乳液

抽出液 (A)	0.5重量%
ステアリン酸	1.5重量%
セチルアルコール	0.5重量%
ミツロウ	2.0重量%
ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル (10EO)	1.0重量%
グリセリンモノステアリン酸エステル	1.0重量%
プロピレングリコール	5.0重量%
エタノール	3.0重量%
メチルパラベン	0.3重量%
香料	0.5重量%
精製水	バランス

本乳液は肌荒れ防止、肌荒れ改善の他、皮膚のかゆみを防ぐ効果にも優れていた。

【発明の効果】本発明によれば、肌荒れ防止、肌荒れ改善効果に優れた皮膚外用剤を提供することができる。

【0033】

フロントページの続き

(72)発明者 谷野 伸吾  
静岡県藤枝市築地392番地 株式会社ツム  
ラ内